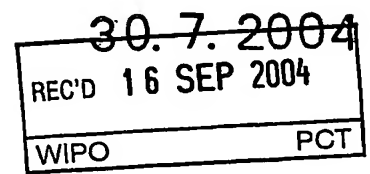


日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 8 月 2 2 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 2 9 8 4 4 3
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 9 8 4 4 3]

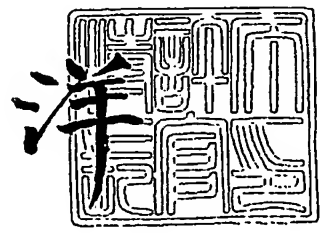
出 願 人
Applicant(s): 日 本 曹 達 株 式 会 社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 9 月 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 03P00074
【提出日】 平成15年 8月22日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 31/33
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 梅田 信広
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 高田 光正
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 望月 信夫
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 内田 誠一
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 諸江 寛子
【特許出願人】
 【識別番号】 000004307
 【氏名又は名称】 日本曹達株式会社
 【代表者】 井上 克信
【代理人】
 【識別番号】 100107984
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 廣田 雅紀
【選任した代理人】
 【識別番号】 100102255
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小澤 誠次
【選任した代理人】
 【識別番号】 100118957
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 岡 晴子
【選任した代理人】
 【識別番号】 100123168
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 大▲高▲ とし子
【選任した代理人】
 【識別番号】 100120086
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 ▲高▼津 一也



【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044347

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

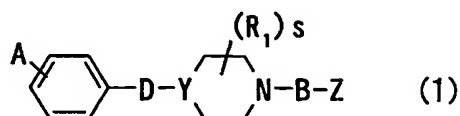
【包括委任状番号】 9700920

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



〔式中、 R_1 は、(水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、メルカプト基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、又はハロゲン原子で置換されていてもよい) C_{1-6} アルキル基を表し、 s は0又は1～9の整数を表し、 s が2以上のとき、 R_1 はそれぞれ同一でも相異なってもよく、 Y は、炭素原子又は窒素原子を表し、 A は、下記式で表されるイミダゾリル基又はピラゾリル基を表し

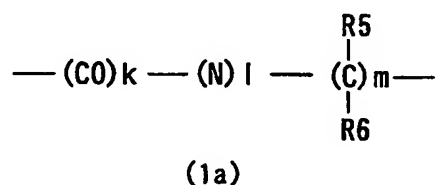
【化 2】



(式中、 R_2 及び R_3 は、独立して G_1 で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、 R_4 は、水素原子、 G_1 で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 G_1 で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、又は G_1 で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、 n は、0又は1～3の整数、 p は、0、1又は2の整数を表し、 n が2以上のとき、 R_2 は同一でも相異なってもよく、 p が2以上のとき、 R_3 は同一でも相異なってもよい。)、

B 及び D は、それぞれ独立して下記式 (1a) に示す基を表し

【化 3】



〔式中、 R_5 及び R_6 は、独立して水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{1-6} アシルオキシ基、ハロゲン原子を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、又は(水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい)フェニル基を表し、 k 、 l 、 m は、独立して0又は1～15の整数を表す。 m が2以上のとき、 R_5 及び R_6 は、 R_5 同士、 R_6 同士、及び R_5 と R_6 相互間において、それぞれ同一又は相異なってもよい。〕、

Z は、 G_2 で置換されたクロマン-2-イル基、 G_2 で置換されたクロマン-4-イル基、 G_2 で置換された2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、 G_2 で置換された2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル基、 G_2 で置換されたチオクロマン-2-イル基、 G_2 で置換された2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、又は G_2 で置換された1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

G_1 は、シアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基、又はハロゲン原子を表し、

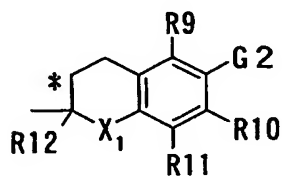
G_2 は、ニトロ基、式： NHR_7 〔式中 R_7 は、水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、又は(水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい)ベンジル基を表す。〕、又は式： OR_8 〔式中、 R_8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、又は(水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、又は C_{1-6} アル

キル基で置換されていてもよい) ベンゾイル基を表す。| を表す。] で表されるフェニルアゾール誘導体化合物又はその薬学的に許容される塩。

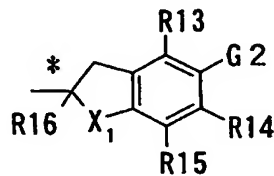
【請求項 2】

Z が、下記式 (A)、(B)、(C)、(D) 又は (E)

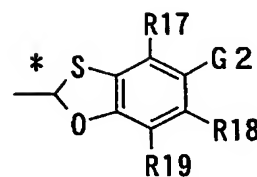
【化 4】



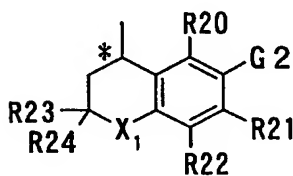
(A)



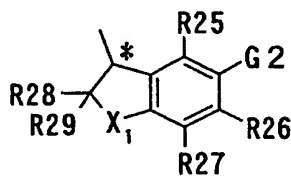
(B)



(C)



(D)



(E)

(式中、* は、不斉炭素原子を表し、X₁ は、酸素原子又は硫黄原子を表し、R₉ ~ R₂₉ は、独立して水素原子又は C₁₋₆ アルキル基を表す。) で表される基を示すことを特徴とする請求項 1 記載のフェニルアゾール誘導体化合物。

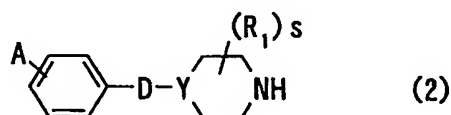
【請求項 3】

A が、ベンゼン環の 3 位又は 4 位に結合した 1-イミダゾリル基又は 1-H-ピラゾール-5-イル基を示すことを特徴とする請求項 1 又は 2 記載のフェニルアゾール誘導体化合物。

【請求項 4】

式 (2)

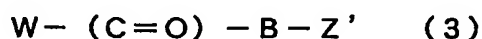
【化 5】



(2)

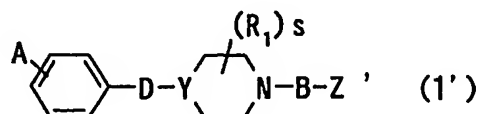
(式中、A、D、Y、R₁ 及び s は、前記式 (1) における A、D、Y、R₁ 及び s とそれぞれ同じものを表す。) で表されるアミン化合物と、式 (3)

【化 6】



(式中、W は、水素原子、水酸基、又はハロゲン原子を表し、B は、前記式 (1) における B と同じ基を表し、Z' は、前記式: (A)、(B)、(C)、(D) 又は (E) における G₂ が、ニトロ基、又は OR₈ のときの Z を表す。) で表される化合物とを反応させる工程 1 を有することを特徴とする、式 (1')

【化 7】



(1')

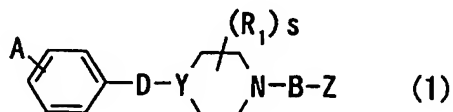
(式中、A、B、D、Y、R₁ 及び s は、式 (2) における A、B、D、Y、R₁ 及び s とそれぞれ同じものを表し、Z' は、式 (3) における Z' と同じ基を表す。) で表される

フェニルアゾール誘導体化合物の製造法。

【請求項 5】

工程 1 で得られた式 (1') における Z' において、置換基 G 2 がニトロ基であるフェニルアゾール誘導体を還元して置換基 G 2 を NHR 7 とする工程 2 a を有することを特徴とする、式 (1)

【化 8】

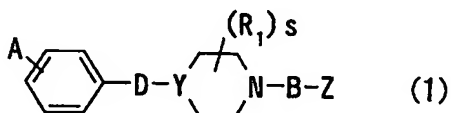


(式中、A、B、D、Y、R₁及びsは、式 (1') におけるA、B、D、Y、R₁及びsとそれぞれ同じものを表し、Zは、式 (1') におけるZ' において、置換基G 2 がNHR 7 となった基を表す。) で表されるフェニルアゾール誘導体化合物の製造法。

【請求項 6】

工程 1 で得られた式 (1') におけるZ' において、置換基G 2 がOR 8 であるフェニルアゾール誘導体を加水分解して置換基G 2 を水酸基とする工程 2 b を有することを特徴とする、式 (1)

【化 9】



(式中、A、B、D、Y、R₁及びsは、式 (1') におけるA、B、D、Y、R₁及びsとそれぞれ同じものを表し、Zは、式 (1') におけるZ' において、置換基G 2 が水酸基となった基を表す。) で表されるフェニルアゾール誘導体化合物の製造法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 3 のいずれか記載のフェニルアゾール誘導体化合物又はその薬学的に許容される塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有することを特徴とする抗酸化薬。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピペラジン及びピペリジーンフェニルアゾール化合物の製造法及び抗酸化薬

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なフェニルアゾール誘導体化合物、その製造法及び該化合物を有効成分とする抗酸化薬に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、生体内での過酸化脂質の生成とそれに付随したラジカル反応が、膜障害や細胞障害等を介して、生体に種々の悪影響を及ぼすことが明らかになってきた。それに伴い、抗酸化剤及び過酸化脂質生成抑制剤の医薬への応用が種々試みられており、これを基本骨格として抗酸化剤の研究がなされている。（例えば、特許文献1～12、非特許文献1参照）

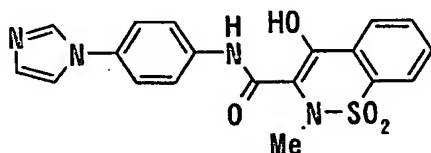
これらに記載された薬剤は、抗酸化作用や組織移行性が不十分であったり、副作用が大きかったりして、実用的に必ずしも満足できるものではない。

【0003】

イミダゾリルフェニル誘導体が、コレステロール生合成阻害活性を有することや（特許文献6参照）や、下記に示す化合物が関節炎治療剤として使用される（特許文献7参照）ことが記載されている。

【0004】

【化10】



【0005】

さらに、カルボニルアミノフェニルイミダゾール誘導体（特許文献8、特許文献9、特許文献10参照）や、フェニルアゾール化合物（特許文献11参照）等が開示されている。

。

【特許文献1】 特開昭61-44840号公報

【特許文献2】 特開平1-104033号公報

【特許文献3】 特開平2-121975号公報

【特許文献4】 欧州特許出願公開第345593号明細書

【特許文献5】 欧州特許出願公開第483772号明細書

【特許文献6】 国際公開第95/29163号パンフレット

【特許文献7】 独国特許出願公開第DE3, 407, 505号明細書

【特許文献8】 特開昭55-69567号公報

【特許文献9】 欧州特許出願公開第324377号明細書

【特許文献10】 欧州特許出願公開第458037号明細書

【特許文献11】 国際公開第00/006550号パンフレット

【特許文献12】 国際公開第96/28437号

【非特許文献1】 ジャーナル・オブ・アメリカン・オイル・ケミスト・ソサイアティ (J. Amer. Oil Chemists, Soc.), 1974年、第51巻 P. 200-203

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療あるいは酸化細胞障害による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、既存の抗酸化薬の効力が十分でない原因は、薬剤が標的部位に到達しないか、標的部位到達前に活性を失活してしまうためであると考え、より臓器移行性のよい、特に血液脳関門を通過しやすい抗酸化薬の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、式(1)で示される化合物が所期の目的を達成し、かつ、経口投与で優れた *in vivo* 抗酸化作用を持つことを見出し、本発明を完成するに至った。

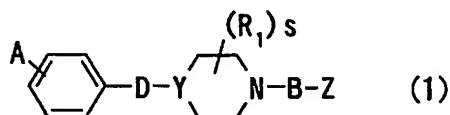
【0008】

すなわち、本発明は、

(a) 式(1)

【0009】

【化11】



【0010】

[式中、R₁は、(水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、メルカプト基、C₁₋₆アルキルチオ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ハロゲン原子で置換されていてもよい) C₁₋₆アルキル基を表し、sは0又は1～9の整数を表し、sが2以上のとき、R₁はそれぞれ同一でも相異なってもよく、Yは、炭素原子又は窒素原子を表し、

Aは、下記式で表されるイミダゾリル基又はピラゾリル基を表し

【0011】

【化12】



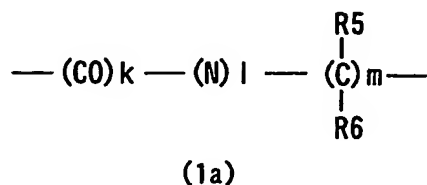
【0012】

(式中、R₂及びR₃は、独立してG1で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、R₄は、水素原子、G1で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、G1で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基、又はG1で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、nは、0又は1～3の整数、pは、0、1又は2の整数を表し、nが2以上のとき、R₂は同一又は相異なってもよく、pが2以上のとき、R₃は同一又は相異なってもよい。)、

B及びDは、それぞれ独立して下記式(1a)に示す基を表し

【0013】

【化13】



【0014】

[式中、R₅及びR₆は、独立して水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₁₋₆アシルオキシ基、ハロゲン原子を有して

いてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、又は(水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい)フェニル基を表し、k、l、mは、独立して0又は1~15の整数を表す。mが2以上のとき、R₅及びR₆は、R₅同士、R₆同士、及びR₅とR₆相互間において、それぞれ同一又は相異なってもよい。}、

Zは、G₂で置換されたクロマン-2-イル基、G₂で置換されたクロマン-4-イル基、G₂で置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G₂で置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル基、G₂で置換されたチオクロマン-2-イル基、G₂で置換された2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、又はG₂で置換された1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

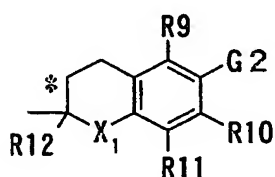
G₁は、シアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基、又はハロゲン原子を表し、

G₂は、ニトロ基、式: NHR₇ {式中R₇は、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基、又は(水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい)ベンジル基を表す。}、又は式: OR₈ {式中、R₈は、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基、又は(水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、又はC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい)ベンゾイル基を表す。}を表す。]で表されるフェニルアゾール誘導体化合物又はその薬学的に許容される塩であり、

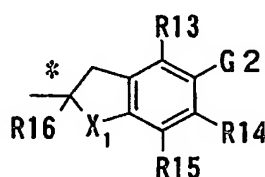
(b) Zが、下記式(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)

【0015】

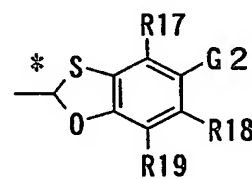
【化14】



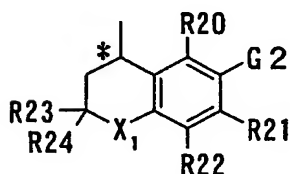
(A)



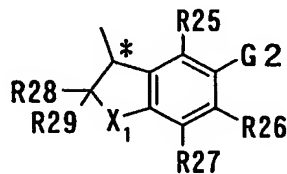
(B)



(C)



(D)



(E)

【0016】

(式中、*は、不斉炭素原子を表し、X₁は、酸素原子又は硫黄原子を表し、R₉~R₂₉は、独立して水素原子又はC₁₋₆アルキル基を表す。)で表される基を示す請求項1記載のフェニルアゾール誘導体化合物であり、

(c) Aが、ベンゼン環の3位又は4位に結合した1-イミダゾリル基又は1-H-ピラゾール-5-イル基である(a)又は(b)に記載のフェニルアゾール誘導体化合物である。

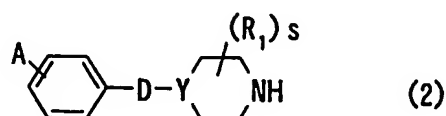
【0017】

また、本発明は、

(d) 式(2)

【0018】

【化15】



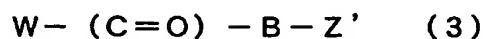
(2)

【0019】

(式中、A、D、Y、R₁及びsは、前記式(1)におけるA、D、Y、R₁及びsとそれぞれ同じものを表す。)で表されるアミン化合物と、式(3)

【0020】

【化16】

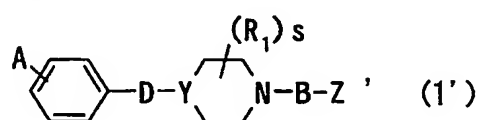


【0021】

(式中、Wは、水素原子、水酸基、又はハロゲン原子を表し、Bは、前記式(1)におけるBと同じ基を表し、Z'は、前記式:(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)におけるG2が、ニトロ基、又はOR8のときのZを表す。)で表される化合物とを反応させる工程1を有することを特徴とする、式(1')

【0022】

【化17】



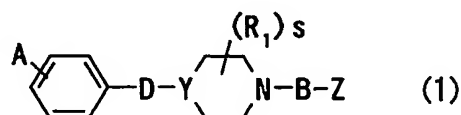
【0023】

(式中、A、B、D、Y、R₁及びsは、式(2)におけるA、B、D、Y、R₁及びsとそれぞれ同じものを表し、Z'は、式(3)におけるZ'と同じ基を表す。)で表されるフェニルアゾール誘導体化合物の製造法であり、

(e)工程1で得られた式(1')におけるZ'において、置換基G2がニトロ基であるフェニルアゾール誘導体を還元して置換基G2をNHR7とする工程2aを有することを特徴とする、式(1)

【0024】

【化18】



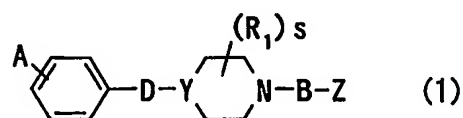
【0025】

(式中、A、B、D、Y、R₁及びsは、式(1')におけるA、B、D、Y、R₁及びsとそれぞれ同じものを表し、Zは、式(1')におけるZ'において、置換基G2がNHR7となった基を表す。)で表されるフェニルアゾール誘導体化合物の製造法であり、

(f)工程1で得られた式(1')におけるZ'において、置換基G2がOR8であるフェニルアゾール誘導体を加水分解して置換基G2を水酸基とする工程2bを有することを特徴とする、式(1)

【0026】

【化19】



【0027】

(式中、A、B、D、Y、R₁及びsは、式(1')におけるA、B、D、Y、R₁及びsとそれぞれ同じものを表し、Zは、式(1')におけるZ'において、置換基G2が水酸基となった基を表す。)で表されるフェニルアゾール誘導体化合物の製造法である。

【0028】

また、本発明は、

(g) 請求項 1 から 3 のいずれか記載のフェニルアゾール誘導体化合物又はその薬学的に許容される塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有することを特徴とする抗酸化薬である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0029】

本発明の式 (1) で表されるフェニルアゾール誘導体化合物において、 R_1 としては、(水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基；メルカプト基；メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*t*-ブチルチオ等の C_{1-6} アルキルチオ基；アミノ基；メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*sec*-ブチルアミノ、*t*-ブチルアミノ、1-メチルピチルアミノ、*n*-ペンチルアミノ等の C_{1-6} アルキルアミノ基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子で置換されてもよい) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル等の C_{1-6} アルキル基を挙げることができるが、水素原子又はメチル基が好ましい。

なお、 s は、0 又は 1~9 の整数を表し、 s が 2 以上のとき、 R_1 はそれぞれ複数存在するが、これら複数の R_1 は、それぞれ同一でも相異なってもよい。

Y は、炭素原子又は窒素原子を表す。

【0030】

A は、下記式で表されるイミダゾリル基又はピラゾリル基を表す。

【0031】

【化 20】



【0032】

イミダゾリル基又はピラゾリル基の置換基 R_2 及び R_3 としては、独立して G_1 で置換されてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル等の C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

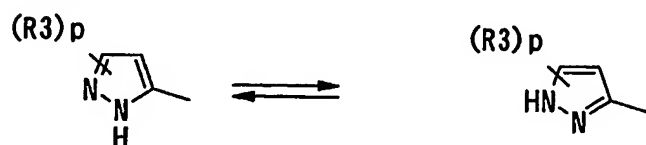
【0033】

R_4 は、水素原子； G_1 で置換されてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル等の C_{1-6} アルキル基、 G_1 で置換されてもよいアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル等の C_{1-6} アルキルカルボニル基又は G_1 で置換されていてもよいベンゾイル基を表し

また、 R_4 が水素原子のとき、ピラゾリル基は下記に示した互変異性構造をとりうる。

【0034】

【化 21】



【0035】

これらの A としては、1-イミダゾリル基、1*H*-ピラゾール-5-イル基、1*H*-ピラゾール-4-イル基、1-メチルピラゾール-5-イル基、1-メチルピラゾール-3-イル基、1-ベンゾイルピラゾール-4-イル基が好ましい。

【0036】

B及びDを表す式(1a)におけるR⁵、R⁶は、独立して水素原子；シアノ基；水酸基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC₂₋₆アルケニル基；エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-3-ペンチニル、1-ヘキシニル、1, 1-ジメチル-2-ブチニル等のC₂₋₆アルキニル基；2-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-メチル-2-プロペニルオキシ等のC₂₋₆アルケニルオキシ基；2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、1-メチル-2-プロピニルオキシ等のC₂₋₆アルキニルオキシ基；アセトキシ、プロピオニロキシ、ブチリロキシ等のC₁₋₆アシルオキシ基；又はフルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、クロロシクロプロピル、ジクロロシクロプロピル、1-メチル-2, 2-ジクロロシクロプロピル、クロロシクロブチル、ジクロロシクロブチル、クロロシクロペンチル、ジクロロシクロペンチル、クロロシクロヘキシル、ジクロロシクロヘキシル、テトラフルオロシクロブチル等のハロゲン原子を置換基として有してもよいC₃₋₆シクロアルキル基；又は（水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；で置換されてもよい）フェニル基；を表す。

【0037】

なお、*k*、*l*、*m*は、独立して0又は1～15の整数を表し、*m*が2以上のとき、R⁵及びR⁶はそれぞれ複数存在するが、これら複数のR⁵及びR⁶は、R⁵同士、R⁶同士、及びR⁵とR⁶相互間において、それぞれ同一又は相異なってもよい。

【0038】

これらのBにおいて、R⁵及びR⁶は水素原子、メチル基又はフェニル基、*k*、*l*は、0、1、*m*はそれぞれ0、1、2、3、4又は5が好ましい。

【0039】

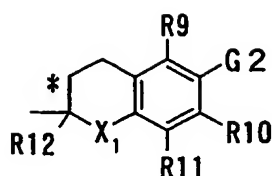
Zとしては以下の環状基が挙げられる。

Zは、G²で置換されたクロマン-2-イル基、G²で置換されたクロマン-4-イル基、G²で置換された2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G²で置換された2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル基、G²で置換されたチオクロマン-2-イル基、G²で置換された2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、又はG²で置換された1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表す。

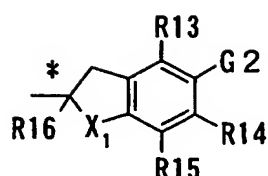
かかるZとしては、次の各構造式で表される基を挙げることができる。

【0040】

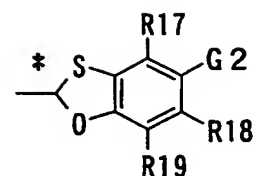
【化22】



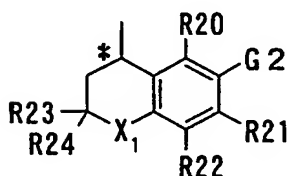
(A)



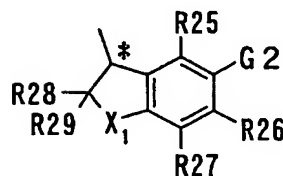
(B)



(C)



(D)



(E)

【0041】

上記式中、*は、不斉炭素原子を表し、X₁ は、酸素原子又は硫黄原子を表し、R₉～R₂₉は、それぞれ独立して、水素原子；又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；を表す。

【0042】

G₁はシアノ基；ホルミル基；水酸基；アミノ基；ジメチルアミノ基；又は塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等のハロゲン原子；を表し、

G₂は、ニトロ基；式：NHR₇ | 式中、R₇は、水素原子；アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等のC₁₋₆アルキルカルボニル基；又は（水素原子；水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；で置換されてもよい）ベンジル基を表す。
|、又は式：OR₈ | 式中R₈は、水素原子；アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等のC₁₋₆アルキルカルボニル基；（水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；で置換されてもよい）ベンゾイル基を表す。| を表す。

【0043】

(化合物の製造方法)

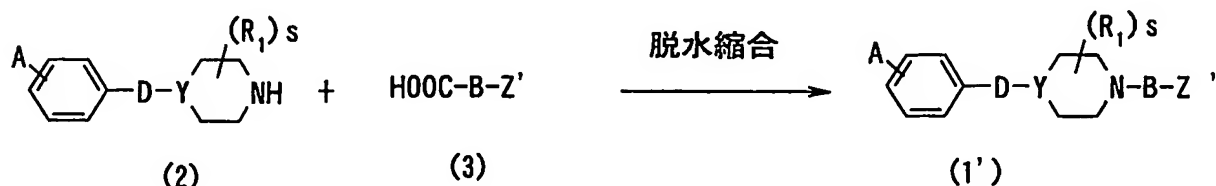
本発明の前記式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

【0044】

製造法1

【0045】

【化23】



【0046】

式中、A、B、D、Y、R₁及びsは、前記式(1)におけるA、D、Y、R₁及びsと

それぞれ同じものを表し、Z' は、前記式：(A)、(B)、(C)、(D) 又は (E) における G2 が、ニトロ基、又は OR8 のときの Z を表す。

【0047】

即ち、式 (3) で示されるカルボン酸と式 (2) で示されるアミンとを、常法により脱水縮合させることにより、式 (1') (式中、A、B、D、Y、R₁ 及び s は、式 (2) における A、B、D、Y、R₁ 及び s とそれぞれ同じものを表し、Z' は、式 (3) における Z' と同じ基を表す。) で示される本発明のアミド誘導体を得ることができる。

【0048】

この脱水縮合反応は、適当な縮合剤の存在下に行うことができる。この場合、縮合剤としては、例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン等を挙げることができる。

【0049】

また、この反応において、反応系に、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジンを共存させることにより、反応をより速やかに進行させることができる。

【0050】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (以下 THF と略記する)、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (以下 DMF と略記する)、ジメチルスルホキシド (以下 DMSO と略記する)、ピリジン等を挙げることができる。

反応は、-15℃～溶媒の沸点程度、好ましくは 0～80℃で行われる。

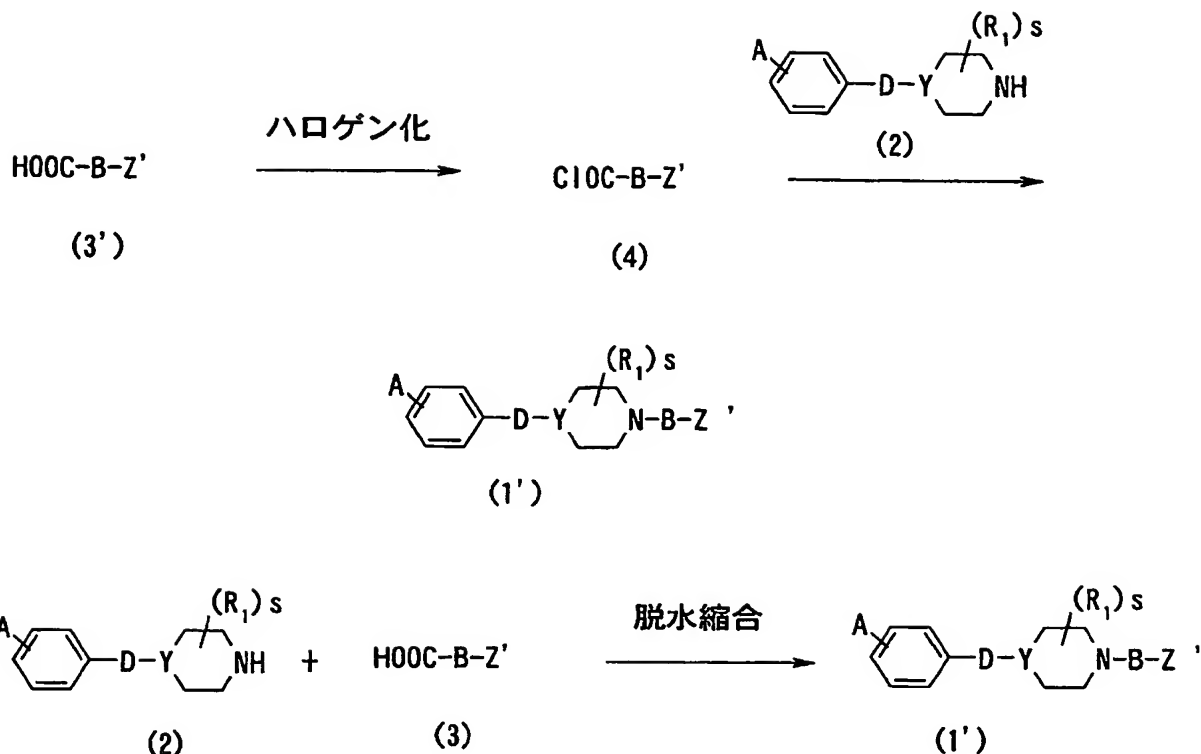
【0051】

製造法 2

別法として、下記反応式に従って製造することもできる。

【0052】

【化 2 4】



【0053】

式中、A、B、D、Y、R₁及びsは、前記式(1)におけるA、D、Y、R₁及びsとそれぞれ同じものを表し、Z'は、前記式：(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)におけるG2が、ニトロ基、又はOR8のときのZを表す。

【0054】

即ち、式(3')で示されるカルボン酸誘導体を、塩化チオニル、五塩化リン、シュウ酸ジクロリド等のハロゲン化剤を用いて、酸クロリド(4)を得たのち、得られた酸クロリドを不活性有機溶媒中、塩基存在下に、式(2)で示されるアミンと反応させ、式(1') (式中、A、B、D、Y、R₁及びsは、式(2)におけるA、B、D、Y、R₁及びsとそれぞれ同じものを表し、Z'は、式(3)におけるZ'と同じ基を表す。)で示される本発明のアミド誘導体を得ることができる。

【0055】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSO、ピリジン等を用いることができる。

【0056】

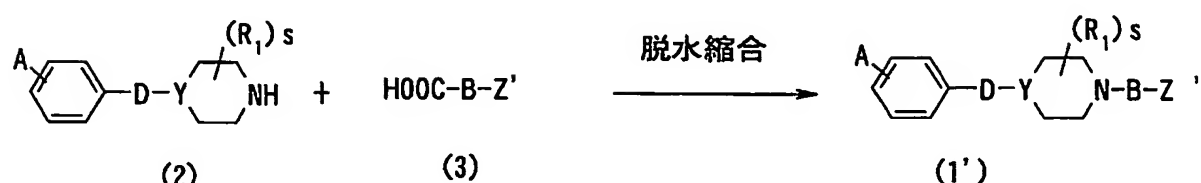
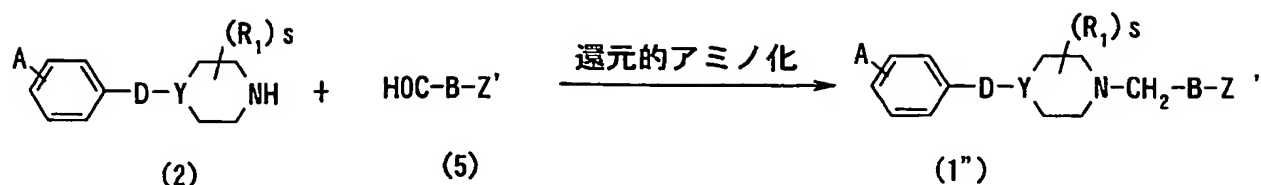
反応に用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(以下DBUと略記する)等のアミン類、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基類等を挙げることができる。

反応は、-15℃～溶媒の沸点程度、好ましくは0～80℃で行われる。

製造法3

【0057】

【化 2 5】



【0058】

式中、A、B、D、Y、R₁及びsは、前記式(1)におけるA、D、Y、R₁及びsとそれぞれ同じものを表し、Z'は、前記式：(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)におけるG₂が、ニトロ基、又はOR₈のときのZを表す。

【0059】

即ち、式（５）で示されるアルデヒドと式（２）で示されるアミンとを、常法により還元アミノ化させることにより、式（１'）で示される本発明のフェニルアゾール誘導体化合物であるニトロ基を有するアミド誘導体を得ることができる。

【0060】

この還元的アミノ化反応は、適当な酸触媒の存在下、還元剤を添加することにより行うことができる。この場合、酸触媒としては、例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類、硫酸、塩酸等の無機酸類を挙げることができる。還元剤としては、例えば、 NaBH_4 、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド等を挙げることができる。

【0061】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSO、ピリジン等を挙げることができる。

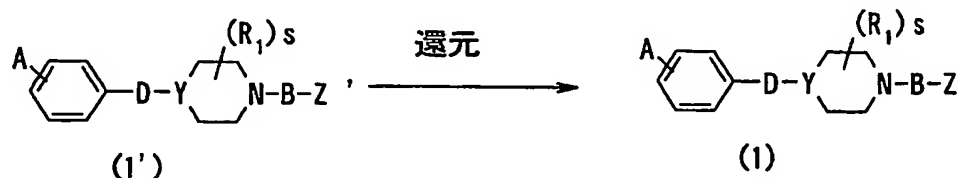
反応は、 -15°C ～溶媒の沸点程度、好ましくは室温で行われる。

【0062】

製造法 4

【 0 0 6 3 】

【化 2 6】



【 0 0 6 4 】

式中、A、B、D、Y、R₁及びsは、式(2)におけるA、B、D、Y、R₁及びsとそれぞれ同じものを表し、Z'は、式(3)における置換基G₂がニトロ基のときのZ'を示す。

【0065】

即ち、式（１'）で示されるニトロ基を有する本発明のフェニルアゾール誘導体化合物

を触媒を用いて水素添加を行うことにより、Z' における置換基 G 2 のニトロ基が NHR 7 となった式 (1) で示される本発明のフェニルアゾール誘導体化合物であるアニリン化合物を得るものである。

触媒としては、パラジウム炭素、二酸化白金、ラネーニッケル等を挙げるができる。

。

【0066】

反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素類、DMF等のアミド類、ギ酸、酢酸等の有機酸類、酢酸エチル等のエステル類等及びこれらの混合溶媒を用いることができる。

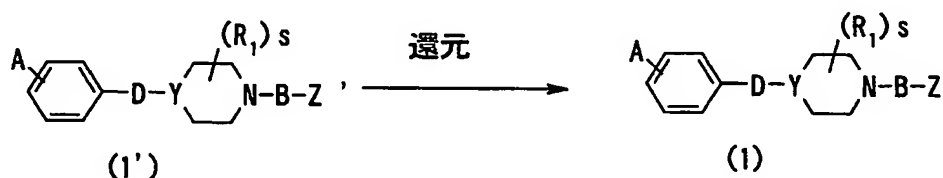
反応は、0℃～溶媒の沸点程度、好ましくは20～80℃で行われる。

【0067】

製造法 5

【0068】

【化27】



【0069】

式中、A、B、D、Y、R₁及びsは、式(2)におけるA、B、D、Y、R₁及びsとそれぞれ同じものを表し、Z'は、式(3)における置換基G 2がニトロ基のときのZ'を示す。

【0070】

即ち、式(1')で示されるニトロ基を有する本発明のフェニルアゾール誘導体化合物を金属触媒と酸を用いて水素添加を行うことにより、Z'における置換基G 2のニトロ基がNHR 7となった式(1)で示される本発明のフェニルアゾール誘導体化合物であるアニリン化合物を得るものである。

【0071】

金属触媒としては、例えば、塩化第一スズ等を挙げるができる。

酸としては、例えば、硫酸、塩酸等を挙げるができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素類、DMF等のアミド類等、及びこれらの混合溶媒を用いることができる。

反応は、0℃～溶媒の沸点程度、好ましくは60～80℃で行われる。

【0072】

本発明において、反応終了後は、通常の後処理を行うことにより目的物を得ることができる。

【0073】

本発明化合物の構造は、IR、NMR及びMS等から決定した。

なお、前記式(1)で表される本発明のフェニルアゾール誘導体化合物には、いくつかの光学活性体及び互変異性体が存在し得る。これらは、すべて本発明の範囲に含まれるものである。

【0074】

前記式(1)で表される本発明のフェニルアゾール誘導体化合物の薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸の塩や、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸、ヘプタグルコン酸等の

有機酸の塩を挙げることができる。これらは、通常の合成化学的手法により容易に製造することができる。

【0075】

(抗酸化薬)

本発明のフェニルアゾール誘導体化合物は、抗酸化作用を有することから、低比重リポ蛋白 (Low density lipoprotein、以下LDLと略記する。) の酸化的変性を防ぐことによって動脈硬化病変の発生、進展を阻止することができ、動脈硬化の治療剤となりうる。とともに、酸化作用に基づく各種疾病、例えば、老化痴呆性疾患、心臓病、癌、糖尿病、消化器疾患、熱傷、眼疾患、腎疾患等の治療剤としても有用である。さらに、脳卒中や心筋梗塞等の虚血性臓器疾患では、虚血部位の血液再灌流時に種々の活性酸素が発生し、脂質過酸化反応による細胞膜破壊等により組織障害が増悪される。抗酸化作用を有する本発明のフェニルアゾール誘導体化合物は、種々の活性酸素や過酸化脂質を除去することにより、虚血病変部の組織障害を防ぐことができ、虚血臓器障害の治療薬となりうる。

【0076】

本発明の抗酸化薬は、上記抗酸化作用を有する本発明のフェニルアゾール誘導体を有効成分とするものであれば、特に限定されるものではなく、上記疾病の医薬として投与する場合は、式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩の純粋な形又は類似の有用性を有する薬剤の投与様式として許容されている任意の様式で行うことができる。例えば、経口、経鼻、非経口、局所、経皮又は経直腸的に、固体、半固体、凍結乾燥粉末又は液体の剤形、例えば、錠剤、坐薬、丸薬、軟質及び硬質カプセル、散薬、液剤、懸濁剤、エアゾル剤等として、正確な投与量を処方でき、かつ、簡便に投与することができる適当な剤形として行うことができる。

【0077】

また、本発明の抗酸化剤には、慣用の医薬用担体又は賦形剤及び単独の又は1種の活性成分として、式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体化合物を含有させるが、さらに他の薬剤、製剤用成分、担体、アジュバント等を包含させることもできる。

【0078】

本発明の抗酸化薬における医薬として許容される組成物は、式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体化合物もしくはその医薬的に許容される塩の1種又は2種以上を、1~99重量%、及び適当な医薬用賦形剤99~1重量%を、投与様式に応じて所定量含有する。かかる組成物は、好ましくは、式(1)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を、5~75重量%含有し、残部は適当な医薬的賦形剤とするのが好ましい。

【0079】

本発明の抗酸化薬の好ましい投与経路は経口であり、処置される疾病の程度に応じて調整される簡便な1日投与量基準が用いられる。このような経口投与用の組成物は、式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体化合物もしくはその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上、及び任意の通常用いられる賦形剤、例えば、医薬用のマンニトール、乳糖、デンプン、ゼラチン化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、クエン酸塩、没食子酸プロピル等を加えて形成される。

【0080】

本発明の抗酸化薬は、液剤、懸濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出製剤、坐剤等の形態で使用される。

【0081】

また、本発明の抗酸化薬は、例えば、乳糖、スクロース、リン酸二カルシウム等の希釈剤、例えば、クロスカルメロースナトリウム又はその誘導体等の崩壊剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、例えば、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースエーテル誘導体等の結合剤等含有させることができる。

【0082】

坐剤の場合には、体内で徐々に溶解する担体、例えば、ポリオキシエチレングリコール又はポリエチレングリコール（以下PEGと略記する）、例えば、PEG1000（96%）もしくはPEG4000（4%）に、式（1）の化合物又は薬学的に許容される塩0.5～50重量%を分散して製剤化するのが好ましい。

【0083】

液剤の場合は、式（1）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を0.5～50重量%、及び任意の医薬アジュバントを、水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、エタノール等の担体中に、溶解、分散させる等の処理を行い、溶液又は懸濁液の形態とすることによって製造することができる。

【0084】

本発明の抗酸化薬には、所望により、少量の補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤等、例えば、クエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ブチル化ヒドロキシトルエン等を添加することもできる。

【0085】

このような製剤は、通常の方法、例えば、レミントン・ファルマシューティカル・サイエンス (Remington's Pharmaceutical Sciences), 第18版, マック・パブリッシング・カンパニー、イーストン、ペンシルバニア (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania), 1990年刊等に教示される記載に従って製造することができる。

【0086】

本発明の抗酸化薬において、式（1）で表される化合物もしくはその薬学的に許容される1種又は2種以上の塩の治療有効量は、個人及び処置される疾病の病的状態により変動される。通常、治療有効1日用量は、体重1kgあたり、式（1）で表される化合物もしくはその薬学的に許容される1種又は2種以上の塩0.14mg～14.3mg/日であり、好ましくは、体重1kgあたり0.7mg～10mg/日、より好ましくは、体重1kgあたり1.4mg～7.2mg/日である。

【0087】

例えば、体重70kgのヒトに投与する場合、式（1）の化合物又はその薬学的に許容される塩の用量範囲は、1日10mg～1.0g、好ましくは、1日50mg～700mg、より好ましくは、1日100mg～500mgである。

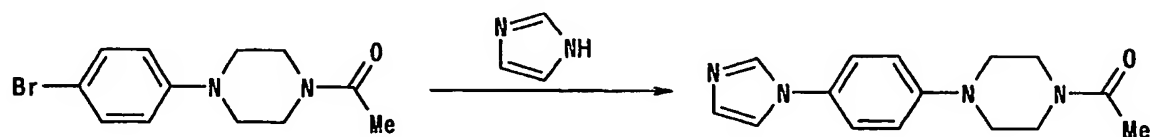
【実施例1】

【0088】

工程1：1-アセチル-4-（4-イミダゾール-1-イル-フェニル）-ピペラジンの製造

【0089】

【化28】



【0090】

1-アセチル-4-（4-プロモフェニル）-ピペラジン20. gとイミダゾール7.9 gをキシレン120 mlに懸濁した反応液に、触媒として室温で1, 10-フェナンスロリン16.9 gと1, 5-ジフェニル-1, 4-ペンタジエン-3-オン1.4 gと炭酸セシウム28.9 gとトリフルオロメタンスルホン酸銅（I）ベンゼンコンプレックス1.8 gを加え、アルゴン気流中、125℃で24時間、加熱還流した。反応終了後、反応液に塩化アンモニウム水溶液300 mlを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝3：1からクロロホルム：メタノール＝20：1）に付し、目的とする1-アセチル

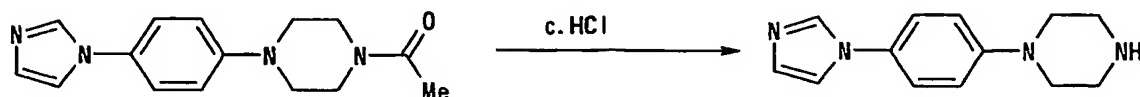
—4—(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)-ピペラジン 15.2 g (融点 181—182℃) を得た。

【0091】

工程 2: 1-(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)-ピペラジンの製造

【0092】

【化 29】



【0093】

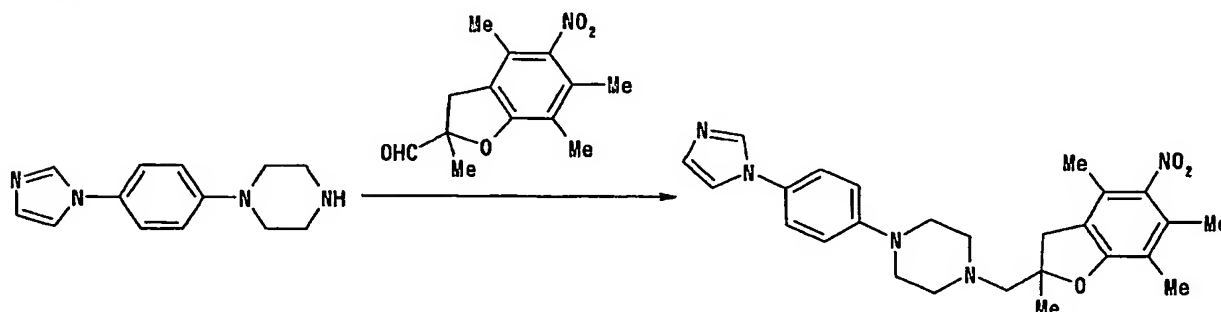
1-アセチル-4-(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)-ピペラジン 15.2 g に濃塩酸 100 ml を加え、3 時間加熱還流を行った。反応終了後、反応液を冷却し 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し結晶を析出させた。得られた結晶は濾過し、少量の水で水洗、乾燥することで、目的とする 1-(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)-ピペラジン 12 g (融点 177—180℃) を得た。

【0094】

工程 3: 4-(±)-(5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-1-(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)ピペラジンの製造

【0095】

【化 30】



【0096】

1-(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)-ピペラジン 0.7 g と 2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒド 0.7 g を塩化メチレン 20 ml に溶解し、触媒として酢酸 1 ml を添加し、室温で 30 分攪拌した。得られた反応液にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 1.2 g を添加し、室温で 30 分攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、目的物 1.3 g を得た。

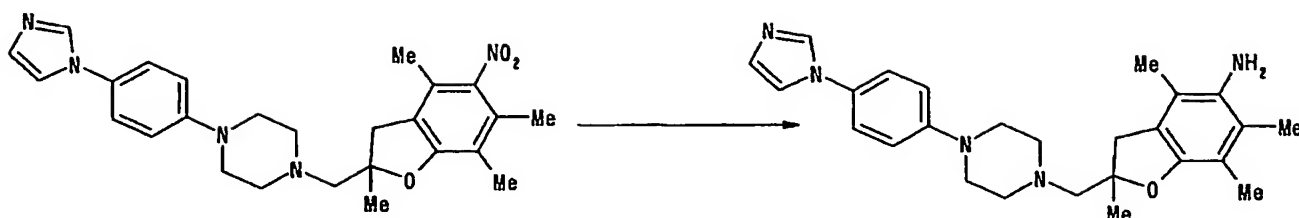
【実施例 2】

【0097】

4-(±)-(5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-1-(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)ピペラジンの製造

【0098】

【化 31】



【0099】

4-(±)-(5-ニトロ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-1-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)ピペラジン 1.3 g にエタノール 30 ml を加え、塩化第一スズ・2水和物 4.4 g と濃塩酸 15 ml を添加し、6 時間加熱還流を行った。反応液を水にあげ 1 N 水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）に付し、目的物 0.5 g 融点 165-167℃を得た。

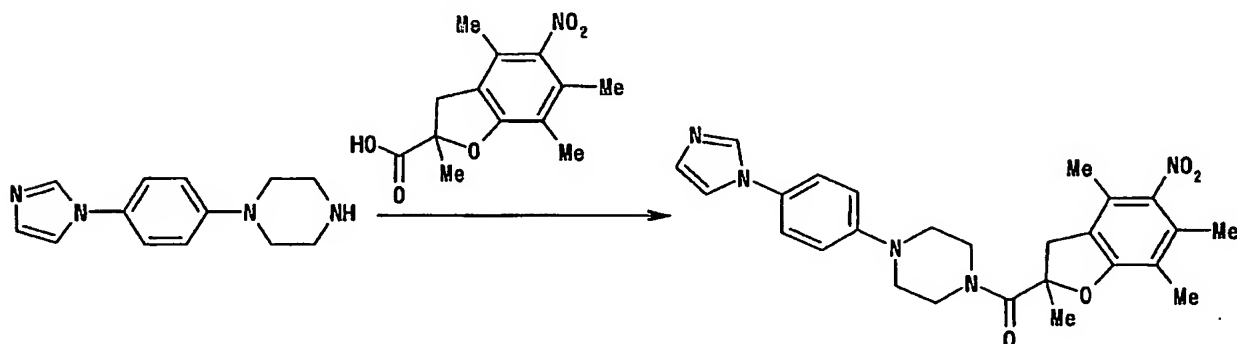
【実施例 3】

【0100】

(±)-(5-ニトロ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル)-[4-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-ピペラジン-1-イル]カルボキサミドの製造

【0101】

【化 32】



【0102】

1-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-ピペラジン 0.43 g と 2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸 0.5 g に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を 0.44 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール塩酸塩 0.31 g、トリエチルアミン 0.23 g を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を水にあげ、析出した結晶を濾別し、水とエーテルで洗浄し、得られた結晶を乾燥させ、目的化合物 0.88 g を得た。

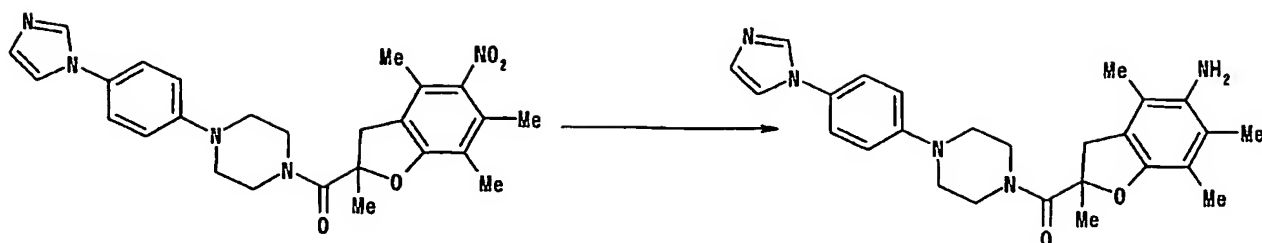
【実施例 4】

【0103】

(±)-(5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル)-[4-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-ピペラジン-1-イル]カルボキサミドの製造

【0104】

【化33】



【0105】

オートクレープに(±)- (5-ニトロ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル)-[4-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-ピペラジン-1-イル]カルボキサミド 0.88 g と 10%パラジウム炭素 0.5 g にエタノール 10 ml と酢酸 5 ml を加え、水素圧 10 kg/cm² で一晩撹拌した。反応液を水にあげ 1 N 水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1) に付し、目的物 0.56 g (融点 189-191℃) を得た。

3-イミダゾール体についても同様な方法で合成することができた。

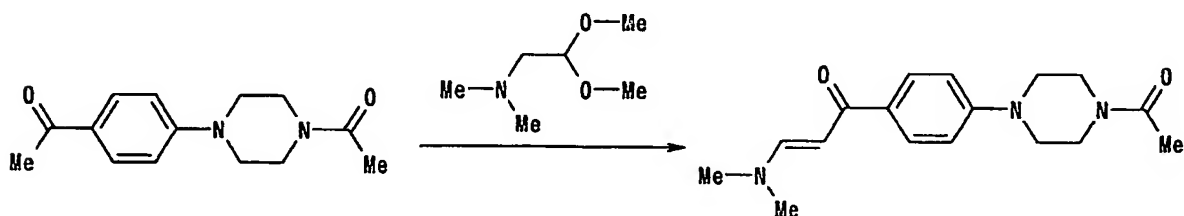
【実施例5】

【0106】

工程1: 1-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-ジメチルアミノプロペノンの製造

【0107】

【化34】



【0108】

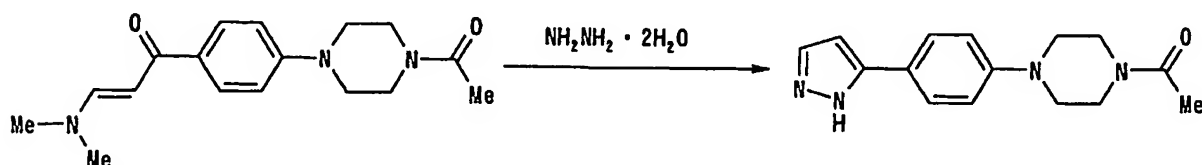
1-アセチル-4-(4-アセチルフェニル)-ピペラジン 5.7 g とジメチルアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール 24 ml をキシレン 25 ml に溶解し、メタノールを除きながら 18 時間、加熱還流した。反応終了後、反応液を冷却すると結晶が析出し、エーテル-ヘキサン=10:1 で洗浄することで、目的とする 1-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-ジメチルアミノプロペノン 6.3 g を得た。

【0109】

工程2: 1-アセチル-4-(4-1H-ピラゾール-5-イルフェニル)-ピペラジンの製造

【0110】

【化35】



【0111】

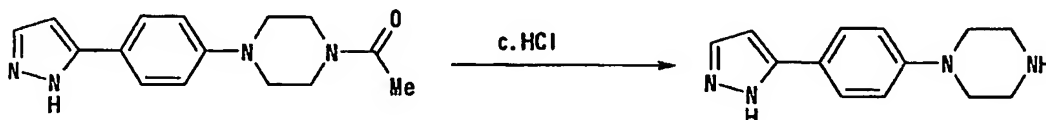
1-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-ジメチルアミノプロペノン 6.3 g と胞水ヒドラジン 1.6 g をエタノール 50 ml に溶解し、触媒として p-トルエンスルホン酸 0.3 g を加え、1 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を冷却すると結晶が析出し、エーテルで洗浄することで、目的とする 1-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)-フェニル)-ピペラジン 5.1 g (融点 257-259℃) を得た。

【0112】

工程 3: 1-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)-フェニル)-ピペラジンの製造

【0113】

【化 36】



【0114】

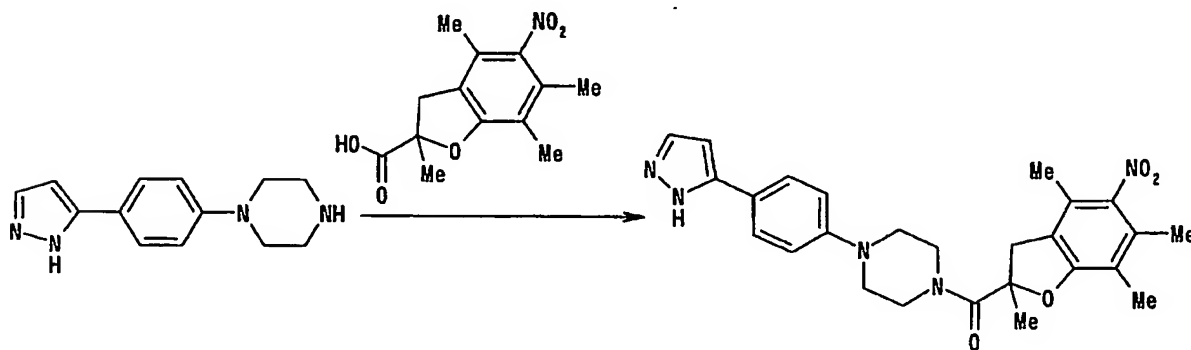
1-アセチル-4-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)-フェニル)-ピペラジン 5.1 g に濃塩酸 60 ml を加え、3 時間加熱還流を行った。反応終了後、反応液を冷却し 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和して結晶を析出させた。得られた結晶は濾過し、少量の水で水洗、乾燥することで、目的とする 1-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)-フェニル)-ピペラジン 4.3 g (融点 290℃以上) を得た。

【0115】

工程 4: (±)-(5-ニトロ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル)-[4-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)-フェニル)-ピペラジン-1-イル]カルボキサミドの製造

【0116】

【化 37】



【0117】

1-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)-フェニル)-ピペラジン 0.38 g と 2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸 0.4 g に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を 0.35 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール塩酸塩 0.25 g、トリエチルアミン 0.19 g を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を水にあげ、析出した結晶を濾別し、水とエーテルで洗浄し、得られた結晶を乾燥させ、目的化合物 0.65 g を得た。

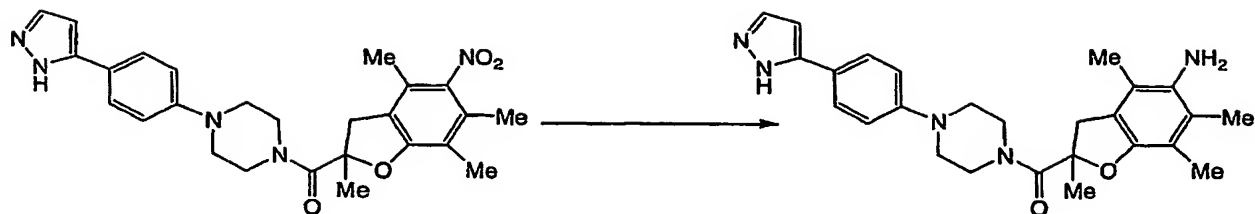
【実施例 6】

【0118】

(±)-(5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル)-[4-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)-フェニル)-ピペラジン-1-イル]カルボキサミドの製造

【0119】

【化38】



【0120】

オートクレープに (±) - (5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル) - [4-(4-1H-ピラゾール-5-イル-フェニル)-ピペラジン-1-イル] カルボキサミド 0.65 g と 10% パラジウム炭素 0.2 g にエタノール 5 ml と酢酸 5 ml を加え、水素圧 10 kg/cm² で 2 日間攪拌した。反応液を水にあけ 1 N 水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10:1) に付し、目的物 0.25 g (融点 128-130℃) を得た。3-1H-ピラゾール体についても同様な方法で合成することができた。

【0121】

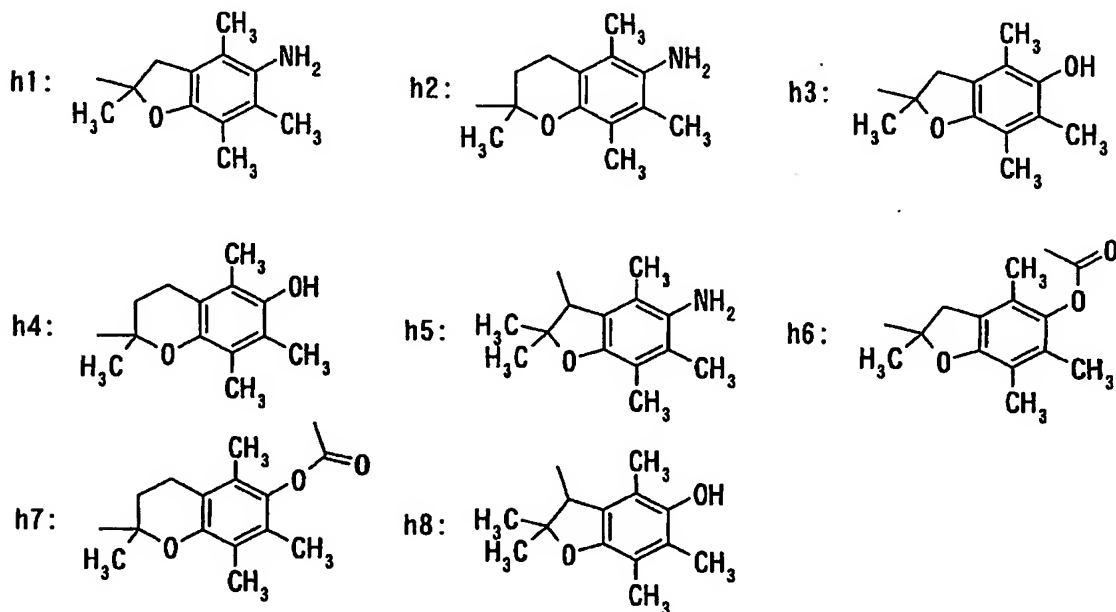
本発明化合物の例を第1表に示す。表中の物理恒数に & NMR と記載された化合物については、表の最後に NMR データーを示した。なお、表中の略号、記号は下記の意味を表す。

【0122】

Me: メチル、Et: エチル、Bu: ブチル、Ph: フェニル、a1: 1-イミダゾリル、a2: 1H-ピラゾール-5-イル

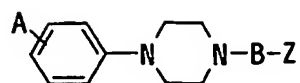
【0123】

【化39】



【0124】

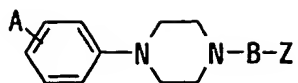
【表 1】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 []融点℃
1	4-a1	CO	h3	[249-251]
2	4-a1	CH ₂	h3	[219-221]
3	4-a1	CO	h6	& NMR
4	4-a1	CH ₂	h6	n _D ^{20.7} 1.5527
5	4-a1	CO	h1	[189-191]
6	4-a1	CH ₂	h1	[165-167]
7	3-a1	CO	h3	
8	3-a1	CH ₂	h3	
9	3-a1	CO	h6	
10	3-a1	CH ₂	h6	
11	3-a1	CO	h1	[90-93]
12	3-a1	CH ₂	h1	[58-60]
13	4-a2	CO	h3	& NMR
14	4-a2	CH ₂	h3	
15	4-a2	CO	h6	
16	4-a2	CH ₂	h6	
17	4-a2	CO	h1	[128-130]
18	4-a2	CH ₂	h1	[205-207]
19	3-a2	CO	h3	
20	3-a2	CH ₂	h3	
21	3-a2	CO	h6	
22	3-a2	CH ₂	h6	
23	3-a2	CO	h1	
24	3-a2	CH ₂	h1	
25	4-a1	CO	h5	
26	4-a1	CH ₂	h5	[68-70]
27	4-a1	CO	h8	[243-246]
28	4-a1	CH ₂	h8	[201-203]
29	3-a1	CO	h5	
30	3-a1	CH ₂	h5	
31	3-a1	CO	h8	
32	3-a1	CH ₂	h8	
33	4-a2	CO	h5	
34	4-a2	CH ₂	h5	
35	4-a2	CO	h8	
36	4-a2	CH ₂	h8	
37	3-a2	CO	h5	
38	3-a2	CH ₂	h5	
39	3-a2	CO	h8	
40	3-a2	CH ₂	h8	

【0125】

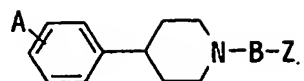
【表 2】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 []融点℃
41	4-a1	CO	h4	[218-220]
42	4-a1	CH ₂	h4	[94-98]
43	4-a1	CO	h7	& NMR
44	4-a1	CH ₂	h7	[176-178]
45	4-a1	CO	h2	[110-115]
46	4-a1	CH ₂	h2	[65-67]
47	3-a1	CO	h4	
48	3-a1	CH ₂	h4	
49	3-a1	CO	h7	
50	3-a1	CH ₂	h7	
51	3-a1	CO	h2	[90-93]
52	3-a1	CH ₂	h2	
53	4-a2	CO	h4	& NMR
54	4-a2	CH ₂	h4	
55	4-a2	CO	h7	
56	4-a2	CH ₂	h7	
57	4-a2	CO	h2	[115-120]
58	4-a2	CH ₂	h2	
59	3-a2	CO	h4	
60	3-a2	CH ₂	h4	
61	3-a2	CO	h7	
62	3-a2	CH ₂	h7	
63	3-a2	CO	h2	
64	3-a2	CH ₂	h2	

【0126】

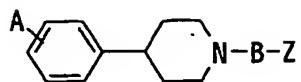
【表 3】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 []融点℃
65	4-a1	CO	h3	
66	4-a1	CH ₂	h3	
67	4-a1	CO	h6	
68	4-a1	CH ₂	h6	
69	4-a1	CO	h1	
70	4-a1	CH ₂	h1	
71	3-a1	CO	h3	
72	3-a1	CH ₂	h3	
73	3-a1	CO	h6	
74	3-a1	CH ₂	h6	
75	3-a1	CO	h1	
76	3-a1	CH ₂	h1	
77	4-a2	CO	h3	
78	4-a2	CH ₂	h3	
79	4-a2	CO	h6	
80	4-a2	CH ₂	h6	
81	4-a2	CO	h1	
82	4-a2	CH ₂	h1	
83	3-a2	CO	h3	
84	3-a2	CH ₂	h3	
85	3-a2	CO	h6	
86	3-a2	CH ₂	h6	
87	3-a2	CO	h1	
88	3-a2	CH ₂	h1	
89	4-a1	CO	h5	
90	4-a1	CH ₂	h5	
91	4-a1	CO	h8	
92	4-a1	CH ₂	h8	
93	3-a1	CO	h5	
94	3-a1	CH ₂	h5	
95	3-a1	CO	h8	
96	3-a1	CH ₂	h8	
97	4-a2	CO	h5	
98	4-a2	CH ₂	h5	
99	4-a2	CO	h8	
100	4-a2	CH ₂	h8	
101	3-a2	CO	h5	
102	3-a2	CH ₂	h5	
103	3-a2	CO	h8	
104	3-a2	CH ₂	h8	

【0127】

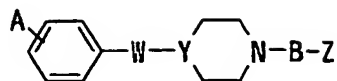
【表 4】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
104	4-a1	CO	h4	
105	4-a1	CH ₂	h4	
106	4-a1	CO	h7	
107	4-a1	CH ₂	h7	
108	4-a1	CO	h2	
109	4-a1	CH ₂	h2	
110	3-a1	CO	h4	
111	3-a1	CH ₂	h4	
112	3-a1	CO	h7	
113	3-a1	CH ₂	h7	
114	3-a1	CO	h2	
115	3-a1	CH ₂	h2	
116	4-a2	CO	h4	
117	4-a2	CH ₂	h4	
118	4-a2	CO	h7	
119	4-a2	CH ₂	h7	
120	4-a2	CO	h2	
121	4-a2	CH ₂	h2	
122	3-a2	CO	h4	
123	3-a2	CH ₂	h4	
124	3-a2	CO	h7	
125	3-a2	CH ₂	h7	
126	3-a2	CO	h2	
127	3-a2	CH ₂	h2	

【0128】

【表 5】



化合物番号	A*	B	Y	W	Z	物理恒数 []融点℃
128	4-a1	CO	C	-CONH-	h3	[232](decomp.)
129	4-a1	CH ₂	C	-CONH-	h3	
130	4-a1	CO	C	-CONH-	h6	
131	4-a1	CH ₂	C	-CONH-	h6	
132	4-a1	CO	C	-CONH-	h1	
133	4-a1	CH ₂	C	-CONH-	h1	
134	4-a1	CO	C	-CONH-	h2	
135	4-a1	CH ₂	C	-CONH-	h2	
136	4-a1	CO	N	CO	h3	
137	4-a1	CH ₂	N	CO	h3	& NMR
138	4-a1	CO	N	CO	h6	
139	4-a1	CH ₂	N	CO	h6	& NMR
140	4-a1	CO	N	CO	h1	
141	4-a1	CH ₂	N	CO	h1	n _D ^{21.2} 1.5329 [245](decomp.) n _D ^{20.5} 1.5646
142	4-a1	CO	N	CO	h2	
145	4-a1	CH ₂	N	CO	h2	
146	4-a1	CO	N	CH ₂	h3	
147	4-a1	CH ₂	N	CH ₂	h3	
148	4-a1	CO	N	CH ₂	h6	
149	4-a1	CH ₂	N	CH ₂	h6	
150	4-a1	CO	N	CH ₂	h1	
151	4-a1	CH ₂	N	CH ₂	h1	
152	4-a1	CO	N	CH ₂	h2	n _D ^{20.7} 1.5307
153	4-a1	CH ₂	N	CH ₂	h2	
154	4-a1	CO	C	O	h3	
155	4-a1	CH ₂	C	O	h3	
156	4-a1	CO	C	O	h6	
157	4-a1	CH ₂	C	O	h6	
158	4-a1	CO	C	O	h1	
159	4-a1	CH ₂	C	O	h1	
160	4-a1	CO	C	O	h2	
161	4-a1	CH ₂	C	O	h2	

【0129】

¹H-NMRデータ (重クロロ溶媒、内部標準TMS)

単位はδ、なお括弧内の数値はプロトン比を表し、記号はs:シングレット、d:ダブルット、t:トリプレット、q:カルテット、m:マルチプレット、br:ブロード、brs:ブロードシングレットを表す。

【0130】

化合物3

1.7(s, 3H), 2.0(s, 6H), 2.1(s, 3H), 2.3(s, 3H), 2.9(d, 1H), 3.0-3.4(m, 4H),
3.7(m, 1H), 3.9(m, 2H), 4.0(d, 1H), 4.3(m, 1H), 6.9(d, 2H), 7.2(d, 2H),
7.25(s, 1H), 7.3(s, 1H), 7.8(s, 1H)

化合物13

1.7(s, 3H), 2.1(s, 3H), 2.15(s, 6H), 2.9(d, 1H), 3.0-3.4(m, 4H),

3.7(m, 1H), 3.9(m, 2H), 3.9(d, 1H), 4.2(m, 1H), 6.5(d, 1H), 6.9(d, 2H),
7.55(d, 1H), 7.6(d, 2H)

化合物43

1.6(s, 3H), 1.8(m, 2H), 1.9(s, 3H), 2.0(s, 3H), 2.1(s, 3H), 2.3(s, 3H)
2.5(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.0-4.2(m, 8H), 6.9(d, 2H), 7.2(d, 2H), 7.25(s, 1H),
7.3(s, 1H), 7.7(s, 1H)

化合物53

1.6(s, 3H), 1.7(m, 2H), 2.0(s, 3H), 2.1(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.5-2.6(m, 2H),
2.7-2.8(m, 1H), 3.0-4.2(m, 8H), 6.5(d, 1H), 6.8(d, 2H), 7.1(d, 1H), 7.6(d, 2H)

化合物137

1.4(s, 3H), 2.0(s, 3H), 2.1(s, 6H), 2.5-4.3(m, 8H), 2.6(s, 2H), 2.8(d, 1H),
3.1(d, 1H), 7.2(s, 1H), 7.3(s, 1H), 7.4(d, 2H), 7.5(d, 2H), 7.9(s, 1H)

化合物139

1.4(s, 3H), 2.0(s, 6H), 2.05(s, 3H), 2.3(s, 3H), 2.5-3.8(m, 8H), 2.6(s, 2H),
2.8(d, 1H), 3.1(d, 1H), 7.2(s, 1H), 7.3(s, 1H), 7.4(d, 2H), 7.5(d, 2H), 7.9(s, 1H)

【0131】

次に、本発明化合物を含有する製剤の製造例を示す。

【0132】

製剤実施例 1 経口剤（有効成分 10mg錠）

本発明化合物	10mg
乳糖	81.4mg
コンスターチ	20mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6mg

合計

120mg

【0133】

上記のような組成となるように、本発明化合物 50g、乳糖 407g 及びコンスターチ 100g を、流動造粒コーティング装置（大川原製作所（株）製）を使用して、均一に混合した。これに、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 200g を噴霧して造粒した。乾燥後、20メッシュの篩を通し、これに、カルボキシメチルセルロースカルシウム 20g、ステアリン酸マグネシウム 3g を加え、ロータリー打錠機（畑鉄工所（株）製）で 7mm×8.4R の臼杵を使用して、一錠当たり 120mg の錠剤を得た。

【0134】

次に、本発明化合物が優れた薬理活性を有することを、各種試験例により示す。

薬理試験例 1 In vitro 抗過酸化脂質作用

Malvy らの方法 (Malvy, c., et al.,) バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications.)、1980年、第95巻、p. 734-737 に準じて、ラット脳ホモジネートでの過酸化脂質活性を測定した。即ち、ラット脳を摘出し、氷冷下、脳に5倍量のリン酸緩衝生理食塩水溶液（以下PBSと略記する、pH 7.4）を加え、テフロンホモジナイザーでホモジナイズし、10,000gで20分間遠心分離し、上清の脳ホモジネートを調製した。調製した脳ホモジネートに500uM システイン及び5uM 硫酸第一鉄及び100mM KCl を加え、37℃で30分間インキュベートし、過酸化脂質の分解で生じたマ

ロソジアルデヒドをチオバルビツール酸法で測定した。本発明化合物の50%阻害濃度（以下IC₅₀と略記する）を求めた。結果は第6表に示した。

【0135】

【表6】

化合物番号	In vitro 抗過酸化脂質作用 50%阻害濃度(IC ₅₀ μM)
5	0.40
6	0.31
12	0.25
46	0.42
対照-1	0.23
対照-2	0.23

【0136】

薬理試験例2 Ex vivo抗過酸化脂質作用

本発明化合物の組織移行性は、ex vivo抗過酸化脂質作用を測定することにより評価した。生理食塩水溶液或いは1%ポリエチレン硬化ヒマシ油（日光ケミカルズ社製 NIKKOL HCO-60）生理食塩水溶液に溶解或いは懸濁した試験化合物を、一群3匹のSD系雄性ラット（6週齢）（日光SLC株式会社より入手）に100mg/kgの割合で腹腔内投与した。投与30分後に頸動脈を切断して放血死させ、脳、心臓、腎臓を摘出した。薬理試験例1に記載した方法で、各組織ホモジネートの過酸化脂質活性を測定した。本発明化合物の各組織における阻害率は対照群（生理食塩水投与群）と試験化合物投与群の過酸化脂質生成量から求めた。結果は第7表に示した。

【0137】

【表7】

化合物番号	Ex vivo 抗過酸化脂質作用 阻害率(%)		
	脳	心臓	腎臓
5	96	88	95
6	79	93	89
12	77	88	89
46	94	88	90
対照-1	68	59	75
対照-2	45	57	84

【0138】

薬理試験例3 In vivo抗酸化作用

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミスリー（J. Med. Chme.）、1997年、第40巻、p. 559-573記載の方法に準じて、in vitro抗酸化作用は塩化第一鉄のマウス脊髄くも膜下腔内投与による異常行動や死亡率の抑制効果から評価した。S1c:ICR系雄性マウス（5週）（日光SLC株式会社より入手）、一群3~7匹を用い、50mM塩化第一鉄の生理食塩水溶液をマウスの第5-第6腰椎間より脊柱管に5μl投与した。症状観察は、塩化第一鉄投与20分から60分行い、第5表に示す症状から60分後のスコアを求めた。試験化合物は生理食塩水溶液或いは1%ポリエチレン硬化ヒマシ油（

日光ケミカルズ社製 NIKKOL HCO-60) 生理食塩水溶液に溶解或いは懸濁し、塩化第一鉄投与 30 分前に腹腔内或いは経口投与した。本発明化合物の 50% 阻害用量 (以下 ID₅₀ と略記する) は対照群 (生理食塩水投与群) のスコアと試験化合物投与群のスコアから求めた。結果は第 9 表に示した。

【0139】

【表 8】

スコア	症状
0	正常
1	下腹部又は後躯端を頻繁に噛む
2	以下の変化が少なくとも 1 つ認められる ① 回転しつつ後躯を頻繁に噛む ② 外部刺激に対する過敏反応及び攻撃反応 ③ 振戦
3	間代性痙攣
4	強直性痙攣又は後躯麻痺
5	死亡

【0140】

【表 9】

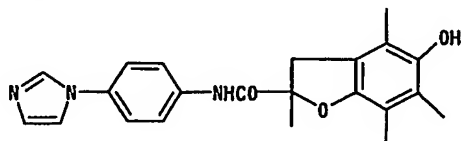
化合物番号	In vivo 抗酸化作用 50% 阻害用量 (ID ₅₀ mg/kg)	
	腹腔内投与	経口投与
5	4.4	19
6	27	13
12	4.7	7.4
46	6.2	13
対照-1	>80	>80
対照-2	20	53

【0141】

対照として国際公開第 00/006550 号に記載された化合物を用いた

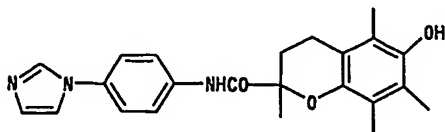
【0142】

【化 40】



【0143】

【化 41】



【書類名】要約書

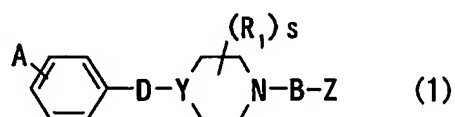
【要約】

【課題】本発明は、動脈硬化症等の心筋梗塞、脳卒中等の虚血性臓器障害の治療、酸化的細胞障害疾患の治療に用いる抗酸化薬を提供する。

【解決手段】式(1)〔式中、 R_1 は置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、 s は0～9の整数を表し、 Y は炭素原子又は窒素原子を表し、 A は、置換されてもよいイミダゾリル基又はピラゾリル基を表し、 B 及び D は、カルボニル基、特定の置換基を有するアルキレン基が結合した特定の基を表し、 Z は、置換されたクロマン-2-イル基、置換されたクロマン-3-イル基、置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル基、置換されたチオクロマン-2-イル基、置換された2,3-ジヒドロベンゾチオフエン-2-イル基又は置換された1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表す。〕で表されるフェニルアゾール誘導体化合物及びその塩を有効成分とする。

【選択図】

【化1】



認定・付加情報

特許出願の番号 特願 2003-298443
受付番号 50301385000
書類名 特許願
担当官 植田 晴穂 6992
作成日 平成15年 8月25日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000004307
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町2丁目2番1号

【氏名又は名称】 日本曹達株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100107984
【住所又は居所】 東京都港区赤坂二丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所

【氏名又は名称】 廣田 雅紀

【選任した代理人】

【識別番号】 100102255
【住所又は居所】 東京都港区赤坂二丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所

【氏名又は名称】 小澤 誠次

【選任した代理人】

【識別番号】 100118957
【住所又は居所】 東京都港区赤坂二丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所

【氏名又は名称】 岡 晴子

【選任した代理人】

【識別番号】 100123168
【住所又は居所】 東京都港区赤坂2丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所

【氏名又は名称】 大▲高▼ とし子

【選任した代理人】

【識別番号】 100120086
【住所又は居所】 東京都港区赤坂2丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所

【氏名又は名称】 ▲高▼津 一也





特願 2 0 0 3 - 2 9 8 4 4 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 4 3 0 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号

氏 名

日本曹達株式会社